伊马替尼治疗新型冠状病毒肺炎引起的急性呼吸窘迫综合征

李翀　中国科学院生物物理研究所

摘要：伊马替尼（Imatinib），酪氨酸激酶抑制剂，是一种小分子蛋白激酶抑制剂，临床用于治疗慢性髓性白血病和恶性胃肠道间质肿瘤。急性呼吸窘迫综合征（ARDS）是肺部的一种炎症过程，以低氧血症为显著特征的临床综合征。越来越多的证据显示，伊马替尼能有效缓解 ARDS。

关键词：伊马替尼，急性呼吸窘迫综合征

一、前言

伊马替尼（Imatinib）是一种小分子抑制剂，以其阻断 c-Abl、PDGFR 和 c-KIT 的 ATPase 活性而闻名，同时也能阻断 ARG 的活性。其中，c-Abl 最著名的是其作为原癌基因的作用机制。Bcr 和 c-Abl 基因的融合，产生了具有组成性活化的 Abl 酪氨酸激酶活性的嵌合 Bcr-Abl 蛋白[1]。 虽然目前伊马替尼的适应症是 Brc-Abl 阳性白血病和恶性胃肠道间质肿瘤（GIST）[2,3]，但是越来越多的证据表明，伊马替尼能够通过阻滞 ARG 减少炎性状态下的细胞膜通透性，这为伊马替尼治疗新型冠状病毒肺炎引起的急性呼吸窘迫综合征提供了理论基础。

急性呼吸窘迫综合征（ARDS）的特征是进展性的炎症过程，它可以由感染性和非感染性两种不同的途径引起，主要涉及肺中的肺泡上皮和血管内皮损伤。ARDS 的直接后果是产生严重的低氧血症，肺顺应性降低，以及肺内分流和死腔增加。临床病理学方面包括肺泡-毛细血管屏障的严重炎性损伤、表面活性物质耗竭和充气肺组织的丧失。这些临床症状的集合，共同导致了严重和急性呼吸衰竭。ARDS 的标志是肺毛细血管渗漏，导致肺水肿和气体交换障碍。此外，在 ARDS 的初始急性期，由于血管通透性增加，肺泡充满了富含蛋白质的液体，出现肺水肿，继而导致肺顺应性降低，引起严重的低氧血症，在胸部 X 线片上出现双侧充血。它还会导致 I 型细胞的肺泡上皮损伤，进一步导致肺水肿，并易引起菌血症和败血症。而 II 型肺泡细胞的损伤则会使得表面活性剂合成和代谢受损，从而导致肺泡表面张力增加和肺泡塌陷。肺水肿是由内皮屏障功能障碍引起的，因此它实质上参与了 ARDS 的病理生理过程[4]。内皮细胞紧密地控制着血液从循环系统向周围组织的交换，这种屏障的功能障碍导致不受控制的液体外渗和水肿[5-7]。目前尚无针对内皮屏障功能

障碍和水肿的治疗方法[8]，但是已有个别案例报道了使用伊马替尼治疗后肺水肿快速消退[9]。

二、伊马替尼治疗血管渗漏和肺水肿

Abl 是 Abelson 鼠白血病病毒癌基因同源物的首字母缩写，它是酪氨酸激酶家族的一种，在哺乳动物中有两个成员：即 c-Abl（Abl1）和 Abl 相关基因（ARG）。c-Abl 和 ARG 的酪氨酸激酶结构域具有 94%的同一性，但是它们的相似性在 C 端有所不同。虽然 c-Abl 和 ARG 都包含钙蛋白同源 F-肌动蛋白结构域，但 c-Abl 却具有 DNA 结构域和 G-actin 结构域，ARG 则包含 Talin 蛋白样 F-肌动蛋白结构域和微管结构域。

ARG 与细胞骨架调节有关。例如，ARG 活化通过 F-肌动蛋白束缚导致肌动蛋白聚合和 F-肌动蛋白丝的形成[10,11]。此外，ARG 通过依赖于肌动蛋白的 cortactin 蛋白和 N-WASp 蛋白的磷酸化来调节肌动蛋白丝结构，使其在细胞运动（如迁移、细胞收缩、片状脂膜形成等）中发挥重要作用[12,13]。ARG 在这个过程中的功能可能取决于 ARG 活性的空间分布和时间调控。

研究人员报道，伊马替尼不仅可以降低人肺微血管内皮细胞（HPMVEC）和其他内皮系统中凝血酶诱导的高通透性，还可以减弱内皮连接的解离。类似地，在体外使用 ARG siRNA 抑制 ARG，可以显着降低凝血酶诱导的通透性。ARG 基因敲除小鼠能够免受 VEGF 诱导的血管通透性过高的影响，进一步证明 ARG 是血管渗漏发展中的关键介质[14]。这些数据表明，伊马替尼能够通过抑制 ARG 减弱凝血酶诱导的通透性。伊马替尼在炎症过程中有效地保护了人微血管肺内皮细胞以及肺血管渗漏和肺内皮屏障（表 1, 表 2）。

表 1：关于伊马替尼对肺血管渗漏和 ARDS 影响的现有临床前数据概述（体外研究）

Model	Effect of imatinib	Reference
Rat aortic endothelial cells	Protects endothelial barrier	Kurimoto, Am J Physiol Heart Circ Physiol 2004[15]
Human umbilical vein endothelial cells	Protects endothelial barrier Improves cell-matrix adhesion	Aman, Circ 2012[16]
Human lung microvascular	Protects endothelial barrier	Aman, Circ 2012[16]

endothelial cells		
Immortalized endothelial cells	Protects endothelial barrier	Chislock, PLoS One 2013[17]
Human umbilical vein endothelial cells	Protects endothelial barrier	Kim, ATVB 2014[18]
Mouse lung microvascular endothelial cells	Protects endothelial barrier	Stephens, ATS 2014[19]

表 2：关于伊马替尼对肺血管渗漏和 ARDS 影响的现有临床前数据概述（体内研究）

Model	Effect of imatinib	Reference
Isolated perfused lung model (mouse)	Inhibits lung vascular leak	Aman, Circ 2012[16]
Miles assay (mouse)	Attenuates vascular leak in skin	Aman, Circ 2012[16]
Cecal Ligation & Puncture (Sepsis) (mouse)	Attenuates vascular leak in lungs, kidneys	Aman, Circ 2012[16]
Intratracheal LPS (mouse)	Attenuates pulmonary oedema	Kim, Crit Care 2013[20]
Intravenous LPS (mouse)	Attenuates lung vascular leak	Stephens, ATS abstract 2014[19]
	Improves survival	
Intratracheal LPS (mouse)	Attenuates lung vascular leak	Rizzo, ATS abstract 2014[21]
Miles assay (mouse)	Attenuates vascular leak in skin	Kim, ATVB 2014[18]

除此之外，有 3 例临床病例报告显示：伊马替尼治疗开始后不久，患者症状就出现了改善，最终通过逆转 ARDS 的两个主要体征（即：肺血管渗漏和肺水肿），有效缓解了 ARDS。尽管这些都是个例报道，不能排除其他因素，但是在目前没有任何治疗方法情况下，伊马替尼是有益的（表 3）。

表 3：关于伊马替尼对肺血管渗漏和 ARDS 影响的现有临床数据概述（人类病例报告）

Condition/Disease	Effect of imatinib	Reference
Pulmonary Veno-Occlusive Disease	Resolution of pulmonary oedema	Overbeek, Eur Respir J 2008[10]
	Improvement of oxygenation (<24h)	
Bleomycin-induced pneumonitis / lung injury	Resolution of pulmonary oedema	Carnevale-Schianca, J Clin Oncol 2011[22]
Idiopathic Pulmonary Vascular Leak	Resolution of pulmonary oedema	Aman, Am J Respir Crit Care 2013[23]

综上所述，新型冠状病毒性肺炎引起的急性呼吸窘迫综合征（ARDS），是肺炎患者最重要的致死因素，最新《柳叶刀》报道的 99 例新冠肺炎患者中，就有 17 例是

ARDS[24]。目前 ARDS 无药可治，因此控制 ARDS 是重症肺炎患者生命至关重要的一道防线。伊马替尼有可能显著降低 ARDS 引起的高死亡率和致残率，临床上已有多个成功案例伊马替尼已经在全球上市，其安全性数据详实，建议将 ARDS 作为伊马替尼老药新用的新增适应症申报临床，并组织医院共同参与伊马替尼应用 ARDS 的临床研究，以挽救更多的生命。

参考文献

[1] Lugo T , Pendergast A , Muller A , et al. Tyrosine kinase activity and transformation potency of bcr-abl oncogene products[J]. Science, 1990, 247(4946):1079-1082.

[2] Schiffer C A. BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors for chronic myelogenous leukemia. N Engl J Med, 2007, 357(3):258-265.

[3] Druker B J , Talpaz M , Resta D J , et al. Efficacy and Safety of a Specific Inhibitor of the BCR-ABL Tyrosine Kinase in Chronic Myeloid Leukemia[J]. New England Journal of Medicine, 2001, 344(14):1031-1037.

[4] Matthay M A , Zemans R L . The Acute Respiratory Distress Syndrome: Pathogenesis and Treatment. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease, 2011, 6(1):147-163.

[5] Goldenberg N M , Steinberg B E , Slutsky A S , et al. Broken Barriers: A New Take on Sepsis Pathogenesis. Science Translational Medicine, 2011, 3(88):88ps25-88ps25.

[6] Mehta, D, Malik, A.B. Signaling mechanisms regulating endothelial permeability. Physiol Rev 2006, 86, 279-367.•

[7] Weis S M , Cheresh D A . Pathophysiological consequences of VEGF-induced vascular permeability. Nature, 2005, 437(7058):497-504.

[8] Goldenberg N M , Steinberg B E , Slutsky A S , et al. Broken Barriers: A New Take on Sepsis Pathogenesis. Science Translational Medicine, 2011, 3(88):88ps25-88ps25.

[9] Overbeek M J , Van N A G P , Boonstra A , et al. Possible role of imatinib in clinical pulmonary veno-occlusive disease. European Respiratory Journal, 2008, 32(1):232-235.

[10] Wang Y , Miller A L , Mooseker M S , et al. The Abl-related gene (Arg) nonreceptor tyrosine kinase uses two F-actin-binding domains to bundle F-actin. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2001, 98(26):14865-14870.

[11] Galkin V E , Orlova A , Koleske A J , et al. The Arg Non-receptor Tyrosine Kinase Modifies F-actin Structure. Journal of Molecular Biology, 2005, 346(2):0-575.

[12] Lapetina S , Mader C C , Machida K , et al. Arg interacts with cortactin to promote adhesion-dependent cell edge protrusion. The Journal of Cell Biology, 2009, 185(3):503-519.

[13] Miller M M , Lapetina S , Macgrath S M , et al. Regulation of Actin Polymerization and Adhesion-Dependent Cell Edge Protrusion by the Abl-Related Gene (Arg) Tyrosine Kinase and N-WASp. Biochemistry, 2010, 49(10):2227-2234.

[14] Aman, J PhD Thesis 2014, (http://dare.ubvu.vu.nl/handle/1871/50668).

[15] Kurimoto N , Nan Y S , Chen Z Y , et al. Effects of specific signal transduction inhibitors on increased permeability across rat endothelial monolayers induced by neuropeptide Y or VEGF. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2004, 287(1):H100-6.

[16] Aman J , Van Bezu J , Damanafshan A , et al. Effective Treatment of Edema and Endothelial Barrier Dysfunction With Imatinib. Circulation, 2012, 126(23):2728-2738.

[17] Chislock E M , Pendergast A M . Abl Family Kinases Regulate Endothelial Barrier Function In Vitro and in Mice. PLOS ONE, 2013, 8.

[18] Kim J Y , Choi J S , Song S H , et al. Stem Cell Factor Is a Potent Endothelial Permeability Factor. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2014, 34(7):1459-1467.

[19] Stephens R S , Johnston L , Servinsky L , et al. The tyrosine kinase inhibitor imatinib prevents lung injury and death after intravenous LPS in mice. Physiological Reports, 2015, 3(11).

[20] Kim I K , Rhee C K , Yeo C D , et al. Effect of tyrosine kinase inhibitors, imatinib and nilotinib, in murine lipopolysaccharide-induced acute lung injury during neutropenia recovery. Critical Care, 2013, 17(3):R114.

[21] Rizzo A N , Letsiou E , Sammani S , et al. Imatinib Inhibits LPS-Induced Endothelial Dysfunction And Acute Lung Injury. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2014;189:A2207.

[22] Carnevale-Schianca F , Gallo S , Rota-Scalabrini D , et al. Complete Resolution of Life-Threatening Bleomycin-Induced Pneumonitis After Treatment With Imatinib Mesylate in a Patient With Hodgkin\"s Lymphoma: Hope for Severe Chemotherapy-Induced Toxicity?. Journal of Clinical Oncology, 2011, 29(24):e691-e693.

[23] Aman J , Peters M J L , Weenink C , et al. Reversal of Vascular Leak with Imatinib. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2013, 188(9):1171-1173.

[24] Nanshan Chen, Min Zhou, Xuan Dong, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. The Lancet, 2020, 395(10223)15–21:507-513.